

講演

糖尿病における脂質異常症

昭和大学医学部内科学講座（糖尿病・代謝・内分泌内科学部門）

平 野 勉

平成30年度昭和大学学士会特別講演会—医学部教授最終講義—

2019年3月16日 13:00～13:30 昭和大学病院入院棟地下臨床講堂

○司会 ただいまより、平成30年度昭和大学学士会特別講演会 医学部教授最終講義を開催いたします。本日司会を務めさせていただきます、放射線医学講座 扇谷芳光と申します。どうぞよろしくお願いいたします。開会のあいさつを小川医学部長、よろしくお願いいたします。

○小川 みなさま、こんにちは。毎年なのですが、いよいよ最終講義を伺う日になりました。今年度末で定年退任される6人の教授から、ご講演を賜ります。従来は各講座ごとに別々に企画していただいていたのですが、最近では、退任される教授の人数も多いので同じ日に全員のお話をきくこととしました。今回の6人の先生にそれぞれの昭和大学における軌跡をお話していただきます。終了後には17階のレストランで、本日おいでくださった懐かしい人たちと、懇親を深めていただきたいと思います。

本日お話しいただく平野教授、柴田教授、大久保教授、加賀美教授、後閑教授、富田教授、それぞれ個性的な先生でいらっしゃる、お一方30分では終わらないのですが、今日は先生方の集大成のエキスを聞かせていただくということで、何卒よろしくお願いいたします。

○司会 ありがとうございます。それではこれより講演に入りますが、本日講演していただく6名の先生方の略歴は、紙面をもって紹介とさせていただきます。式次第の2ページ以降に載せてございますので、予めご了承のほどお願いいたします。それでは、はじめに、内科学講座糖尿病代謝内分泌内科学部門・平野 勉教授より、「糖尿病における脂質異常症」と題し、ご講演を賜ります。平野先生、よろしくお願いいたします。

○平野 どうも先生方、ありがとうございます。こ

ういう晴れの舞台に立たせていただきまして、最後30分、自分でやった所をほんとに凝縮してお話をしたいと思いますが、いかんせん、こういうシチュエーション初めてでございますので、ちょっと緊張気味でございますが、何卒ご容赦ください。それでは、

私は昭和大学を卒業いたしましたから、トロント大学に留学いたしました。これが自分の研究の原点になったものでございますけれども、この時の教授はジョージ・スタイナーという人でございまして、これ、日本にきた時の写真でありますけど、ここにジョージ・スタイナーの門下生、日本の門下生がいます。

彼が、僕は糖尿病で留学したんですけれども、「糖尿病で何の研究したい？」と向こうが言った時に、いろいろと言ったんですけれども、結局、糖尿病は何で死ぬのが一番重要だろうということで、彼が言ったのは北米、カナダも含めて、2型糖尿病の70%は心筋梗塞なんだよと。あの当時はそうでございました。しかも、もう1つ面白いことを言ったのは、2型糖尿病のハートアタックの原因は中性脂肪であると。こう言ったんですね。あの時はコレステロールだと思ってましたけども、あるいは血糖値かもしれませんけども、こういうことを言って、そこで研究が始まったということになります。

そうして見ますと、スタイナーの言った通り、日本でも2型糖尿病の人の死因って言いますか、冠動脈疾患の原因の1位は中性脂肪なんですね。ということなので、ハートアタックの原因が血糖値だと思っていましたけども、実は中性脂肪のほうが上になっているということが、今でも驚かれるわけでございます。

で、私のやったのは、結局、どうして中性脂肪が

糖尿病で上がるのかというメカニズムを、ずっとやって来たわけでありまして。そこにスタイナーの影響、もちろん大きいんですが、一番大きく影響したのがヘンリー・ギンスバーグという、コロンビア大学の教授であります。今でもまだ現役でバリバリやっている先生でありまして。そこに、荏原先生とか古川先生とか、ウチの面々を留学させたわけです。

そこで、こういった、今日は複雑なこと言いませんけれども、インスリンの力が弱くなると、中性脂肪がいっぱい出てくるという、こういったメカニズムがだんだんわかってきたということになりまして、去年、オーバービューを書かせていただきました。ここにそのエッセンスが詰まっておりますけれども、今日は時間の関係で省略いたします。

それからもう1つは、肝臓からいっぱい中性脂肪が出てくるだけではなくて、中性脂肪の分解が悪いということも有名でありまして。その所のカギ分子はアポCⅢというのがあります。まあ、これも一部ですけども、かなり大きな役割を演じているのではないかというふうに考えられております。

このアポCⅢに関して、私はあんまり知らなかったんですけども、トロント大学で、これジョージ・スタイナーで、これ嫁さんのお父さんで、これ私でありますけれども。ここ、動物舎で実験したのは、まずネズミに果糖、果汁ですね、フルクトースを飲ませるか、ブドウ糖を飲ませるかという実験で、どっちが中性脂肪が上がるかと。同じ所で、同じカロリーなんですけれども、圧倒的にフルクトースのほうが上がるんですけれども、その原因を見ると、肝臓からあんまりフルクトースを飲ませても中性脂肪は分泌はされていない。むしろブドウ糖のほうがよく分泌されるんですけども。こっちが異化速度ですね。異化は、圧倒的にフルクトースはどの中性脂肪の値においても低いということで、果汁をいっぱい飲ませると、人間でも中性脂肪上がりますけれども、その原因は、いっぱい中性脂肪が作られると思ったら、実はそうではなくて、分解が遅延しているということになったわけです。

その原因を探っていくと、どうも中性脂肪を運搬する分子の中にアポCⅢっていうのがあるんですけど、これが、ブドウ糖と違って、この比率ですけども、非常に多くなっていると。これを直線にし

すと中性脂肪とほとんどきれいに並ぶということになりましたので、中性脂肪が上がる原因ですね、これは糖尿病にも一部当てはまるかもしれませんが、このアポCⅢが増えるということを見つけました。

この時ちょうど、トロントで、僕が出産したわけじゃない、女房が出産したわけですけども、これがウチの女房で、これがジョンメモ、今オーストラリアで結構活躍している、これは同僚でございます。こういった仕事をやってきました。今はこういうおじさんに、今なっております。

それで、日本に帰ってきましたから、このアポCⅢを研究しようと思ひまして、アポCⅢ欠損マウスというものを飼いました。欠損マウス飼いますと、中性脂肪は、これ、異化を抑制するものですけど、無いと、異化がどんどん進みまして、もう、すごく中性脂肪が分解されてしまうんで、中性脂肪は上がりません。そこに、GTGという肥満を誘発するものを入れたり、あるいは糖尿病を誘発するものを入れると、普通のネズミはこうやって中性脂肪上がるんですけれども、このネズミは、肥満にしても糖尿病にしても、全く中性脂肪上がらなくて、異化速度というのだけが上がってしまうということでありますので、中性脂肪ができてピュッと消えてしまうという、こういったことであります。

つまりこのアポCⅢっていうのは、中性脂肪をゆっくり分解させるブレーキの役を果たしているということでありまして、今後、この領域もどんどん進むんじゃないかと思ひます。このアポCⅢのアンチセンスというものが、もうそろそろ開発されると聞いておりまして、これがもう中性脂肪の非常に大きな特効薬になるというふうに思われるわけであります。

そうこうしているうちに、インスリン抵抗性というのが、非常に中性脂肪には大事なんですけれども、アクトスという、今でも日本で使われているインスリン抵抗性の改善薬が、武田から売られて、今でも使われているわけですけど。これ、出た当初、インスリン抵抗性が改善すると、きっと中性脂肪下がるだろうということで、やってみると、やっぱり案の定、ものすごいよく下がるわけですけども。この時、肝臓から、インスリン抵抗性があると、いっぱい中性脂肪が出てくるわけですけども、そっちはどうかというと、全く変わらないということで、びっくりしたわけです。

ほんとにインスリン抵抗性がよくすれば、肝臓からいっぱい出てこないんじゃないかと思っていましたけど、全くこれは変わらない。むしろ、異化速度がものすごく速くなっているということを、これ、トロント大学の先輩であります鹿住敏先生、敏って書いてツトムって読むんですけど、この先生と一緒にやりました。これは、だいぶ経つと、かなりいい雑誌に載ったんですけども、ここで、先ほどのヘンリー・ギンスバーグが人間で同じことを、2型糖尿病を使いまして、ピオグリタゾンを使った時にどうなるか、これは人の研究結果です。結論を言いますと、中性脂肪は下がるんですけども、分泌は全く変わらなくて、異化速度が増えている。これ、われわれと全く同じでありました。

そしてその時にキーモレキュルはやっぱりアポCⅢでありまして、アポCⅢが減るので、異化速度が上がるということを見つけまして。これはJCI、これすばらしい雑誌でありますけど、そこに載ったということで、ヘンリーから僕に直接電話が掛かってきまして、前やった平野の実験はほんとに、ほんとに中性脂肪は肝臓から出てこないのかって、何回も念を押されまして。全くそうだとということで、自信を持って、じゃあ、臨床的にも同じなんだということと言われたことを覚えております。

そして中性脂肪の七不思議というのは、こういう真っ白な血液を持っている人、これは乳び血清と言います、中性脂肪がこれは2,000ですね。そしてこれが250、150。この中で一番心臓病を起こしたり、脳卒中を起こすのはどれかというところ、これをあげる先生がいらっしゃるかもしれませんが、これは間違いでありまして。実はこれなんです。中性脂肪っていうのは、それだけちょっと複雑な様相があります。

これは私の患者さんで、1型高脂血症といって、中性脂肪を分解する酵素を生まれつき持っていないんですね。だから食事を摂ると、中性脂肪はなんと1万ぐらいになってしまいます。で、これをウチの教室にいた荏原先生、今北部病院にいますけど、荏原先生と虎ノ門の大久保先生に遺伝子解析をお願いしてやってみたら、リポタンパクリパーゼが生まれつきない、ホモ接合体だってわかりました。この人は、ものすごい中性脂肪高いんですけれども、実は、悪玉のLDLっていうのはすごく低いんです

ね。こういう人は、動脈硬化、絶対起こさないんですね。

っていうことは、中性脂肪なんかいくら高くても、ものすごくコレステロールの良い人は、動脈硬化起こさないって、これ、典型例であります。これは世界的にも1型高脂血症っていうのは、何か別な余病がない限りは、動脈硬化症をほとんど起こさないということになっております。

これは曾根先生、今の新潟大学の先生。この先生は疫学の大家でありまして。これが僕で、この人はちょっと知らない人なんですけど。まあ、中にいるわけでありまして、この曾根先生が、LDLコレステロールと、それから中性脂肪と、どの関係が一番動脈硬化、いわゆる冠動脈疾患を起こすかという疫学を取ってみますと、中性脂肪が上がっても、LDLが上がらないと、あんまり変わらないんですけども、LDLがちょっとでも高いと、中性脂肪が80、126、これ両方とも正常値ですよ、でもこんなに上がってしまう。中性脂肪って単なる高いのが悪いとか低いのが悪いんじゃないくて、相手方のLDLが高い時が、ものすごい悪さを発揮するということになるわけです。

そこで、どうして中性脂肪が、LDLが高い時に動脈硬化を強く起こすかという所を、ずっと考えていたわけでありまして、結局の結論を言いますと、中性脂肪は血管に入っていないんですね。だから、中性脂肪がどんなに高くても、動脈硬化の原因であるコレステロールにはなり得ないわけです。むしろ、LDLをもっと凶暴にして、コレステロールを血管の中に入れ込む役割が、中性脂肪にはあるんじゃないかと考えたわけですね。

これを、LDLは悪玉と言われてますけど、私は超悪玉と名付けたわけです。この小型のLDLのことでもありますけど。これがわりとヒットいたしまして、NHKの今日の健康でも昔使われたことがあります。そこで超悪玉コレステロールの一応名付け親となったわけでもありますけど。超悪玉っていうのは、極めて簡単な構造をしておりまして。これが一般のLDLでありますけども、コレステロールが少ないんです。コレステロールが少ないほうが動脈硬化にはいいんじゃないかと思うかもしれませんが、これ、血管の中に入ったほうが悪いわけで。実は小っちゃいんで入りやすいんですね。だから、血



液に流れている時は両方とも無害なものですが、小っちゃくなると、血管の中にうんと入りやすくなってくる。

等々の理由で、こちらが高い人が悪いんですけども、これが高い人が悪いっていうのは、僕がみつけたわけじゃなくて、実は、次にご紹介する先生がみつけたんですけども、電気泳動という方法を使いますと、こちらとこちらで2つに分かれまして、パターンAという人が普通の人ですけど、このパターンBっていう人が心筋梗塞の発症頻度が3倍であるということを見つけた人がいます。これがカリフォルニア大学のロン・クラウスという人でありまして、ここにいますけども、このクラウスの方法は、非常に難しい方法で、いわゆる電気泳動を使いまして、LDLの直径を見るわけです。

大きなヤツが上で、小っちゃいヤツが下に行きます。これがHDL。もっと小っちゃいヤツですけども、こいつを持っている人たちは、LDLが小型で、結構悪いんだというのを、彼がみつけたわけですね。このLDLの直径がなんと中性脂肪とこのように、わりと強く相関するするんですね。だから、中性脂肪はそいつが悪いよりも、むしろLDLを直径を小さくして悪くしているという考えに至ったわけです。

そこで、これは先ほどの鹿住敏先生と一緒にやった仕事ですけども、神戸商船大学という大学があります。この神戸商船大学は昭和と校風はちょっとだいぶ違うと思うんですけど、要するに、船乗りになるような人で、非常に肉体的には、要するに、筋肉モリモリの大学生なんか多いわけですけど、その中で、血圧を測ってみますと、血圧がもう既に学生の間に高い人がいるわけ。140以上。これは横軸血圧ですね。そういう人は、だいたい中性脂肪が高いんですね。そして、血圧が高い人は、学生ですよ、みんなまだ18から22の学生でありますけど、その人たちのLDLの直径測ると小さいんですね。小さくなりつつある。正常範囲の中ではありますがね。

ということは、血圧とか中性脂肪とかLDLっていうのは、非常にメタボリックな要素と関係しているということで、メタボリックな要素が、大学生などの均一な集団では、比較的血圧という形で見やすいということがわかってきたわけです。本態性高血圧ではないわけですね、これはね。そのようなことがわかりました。

そして、もう1つこのLDLで私たちが誇りに思っているのは、今循環器内科にいる木庭新治先生と一緒に仕事したものです。木庭先生はアメリカから帰ってきて、脂質の勉強してきたということで、彼は循環器の医者でしたので、いっぱい血液持っているわけですね。で、私たちがクラウスの方法でその血液を流してみると、この時は男性だけ、しかも糖尿病があるとややこしいので、糖尿病のない人で、冠動脈疾患を疑われて、カテーテルで確認した人を見ると、なんと、昭和大学の患者、4人に3人がパターンB。つまり、4人に3人の冠動脈疾患の人は、LDLが小型化していたということを見つけたわけです。

そして、このアポBって書いてあるのは何かと言いますと、これ、LDLの粒子の数なんですね。およそ。そうすると、この粒子の数が増えていることもわかりました。ところが、今まで言われていた、悪玉コレステロールっていうのはまったく増えていないということなので、LDLを見たんじゃない、やっぱり、それじゃわからない。やっぱり直径が非常に大事だということと、LDLの粒子の数が大事だということがわかりました。

そこで私たちが今提唱しているのが、LDLウィンドウという、こういった窓なんですけども、縦軸がLDLの粒子の数ですね。これはアポBなどで見ることができます。で、横軸はLDLの直径でありますけども。そうすると、一番悪いのはこれなんですね。悪いのは、直径が小さいLDLの数をいっぱい持っている人、これが悪いわけで、べつにLDLコレステロールの高い人が悪いわけじゃないという結論に至ったわけですけど。

いかんせん、LDLの粒子測ったり、直径測ったりするのは非常に大変なので、私たちはLDLの、小っちゃなLDLを持つコレステロールだけを測る方法を、デンカ生研という会社と一緒に開発しました。これ、私の初めのオリジナルでありますけども、血液に、ヘパリンマグネシウムという沈澱溶液入れますと、LDLとHDL以外のもの、全部沈むんですけども、その中でも、普通サイズのLDLが沈む条件をみつけてまして、そうすると、上に残っているのがHDLと小型のLDLですね。これだけが残っているということで、そこで、今あるLDLコレステロールの直接法で測りますと、HDLがここにありまして、HDLのコレステロールを測りこまな

いので、小型 LDL コレステロールが求まるという原理であります。これが超悪玉コレステロールの測定法の、世界で初めての原理になりました。

これで、このデンカ生研の中心的な役割、これが伊藤先生でございます。これはあるシンポジウムで撮ったものですけど、非常に貴重な写真だというのは、これがスタチンの発明者の遠藤章先生、いつもノーベル賞候補と言われている先生でありますし、これはアントニオ・ゴッド・ジュニアって言って世界動脈硬化学会の会長であります。こんな人と写真を撮った時に、伊藤さんがここにいらっしゃるわけであります。

で、伊藤さんは、さらにそれを推し進めまして、今デンカ生研とわれわれがホモジニアス法と言って、沈めて上を取るのではなくて、もうダイレクトに小型の LDL のコレステロールを直接測ってしまうという測定試薬を開発したわけです。これが sdLDL-EX 生研という、これが今世界中で使われておりまして、アメリカでは 2017 年に FDA を通過したということなので、あと、われわれは 2 年後に、必ずしや日本での保険収載を目指すということを考えています。

この超悪玉コレステロールの正常値は 20 mg/dl 以下ですから、LDL の 1/5 しかありません。でも、コイツが増えると動脈硬化数が飛躍的に高くなるわけです。この超悪玉コレステロールが増える人はどういう人かという、LDL が高い人もそうですけども、中性脂肪が高い人ですけども、両方高いものすごく上がってしまいます。ということは、先ほど言いましたけども、中性脂肪と LDL が高いと、非常に心筋梗塞が多いという原因は、まずこれではないかと、小型の LDL が増えて来るのではないかと考えております。

糖尿病は LDL がちょっと高くなりますけども、その LDL は何によって高くなるかという、小型の LDL だけで高くなりまして、大型の LDL は減ってくるということなので、糖尿病で LDL が高い人は、小型の LDL がうんと増えている人だということになります。

で、アメリカでは、われわれのキットが ARIC 研究という研究に使われまして、このベースラインの所で、われわれのこのキットが使われまして、スモールデンス LDL, EX を使って、濃度が Q1, Q2, Q3, Q4 とベースラインの値が上がると、それに応

じて冠動脈疾患が増えてくるということがわかりましたけども、実は大型の LDL が全く変わらないということなので、小型の LDL の重要性が、これをもって、多くの人がそれを実感しまして、それで FDA を通ったということになります。

この小型の LDL を減らす方法はどうしたらいいかというわけですが、これはちょっと簡単でありまして、実は、LDL を減らせば、小型の LDL も大型の LDL も同時に減ってくるという、この方法はスタチンを飲むということになります。それからもう 1 つは、小型の LDL を大型化にすればいいわけですから、その場合は中性脂肪を下げるという方法がありまして、中性脂肪を下げる代表的なものがフィブラート系の薬剤、これを使うと中性脂肪が下がりますと、小型の LDL が減ってきて、大型の LDL はむしろ増えてくるんですけども、小型の LDL が最もよく減るのはスタチンを使ってフィブラートを使えば一番いいわけです。

ところが、この組み合わせは、今まで薬の飲み合わせとしては非常によくないと、横紋筋融解症が起これと言われて、禁忌的な扱いを受けていましたが、最近、ある会社から、非常に新しいフィブラート、ペマフィブラートという薬ができて、これは、スタチンと一緒に使えるということが、ほぼ実証されておりまして、これを使って、アメリカでは、プロミネント研究っていうのがこれから走りまして、あと 3 年後ぐらいに出ますけれども。

これは 2 型糖尿病で中性脂肪の高く、HDL の低い人、まさにフィブラートがよく使えるような人に、プラセボかこのペマフィブラートを使って、最終のあれはイベントですね、心血管症がどうなるかを見るわけです。この研究に、私の sdLDL のキットも使われまして、この時、このイベントがもし抑制された場合には、ほんとに小型の LDL が下がったからいいのかというの、ハッキリするというふうに思っております。

私たちは、今、すごい少ない人数から始まりましたが、徐々に医局員が増えてまいりまして、これだけの人数になってきたわけでありまして、その間、私はわりと研究を奨励しておりました。研究をして、なんとか国際論文を多く作っていかうということで、みなさんそれにチャレンジをしていただきまして、多くの論文も作られました。そしてその一

環として、sdLDLもあるというふうに深く感謝しております。

どうも今日はわざわざおいでいただきまして、どうもありがとうございます。

○司会 ありがとうございました。記念の楯を小川医学部長より贈呈されます。小川医学部長贈呈とともに平野先生への一言、お願いいたします。

○小川 どうもありがとうございました。平野先生は白馬診療部で私の先輩でございます。平野先生の

すばらしい業績を初めてゆっくり聞かせていただきました。先生のスモールデンスの測定キットで平野御殿が建っているという噂があるのですが、ですから、その節はまた、医学部や昭和大学に寄付等を、していただけると幸いです。今後の先生ご自身の発展と研究が進められることを祈っております。今日はどうもありがとうございました。

○司会 ありがとうございました。続きまして、教室より花束の贈呈をお願いいたします。